

acționează asupra noastră?", „Ce învățăm din toate acestea?

Dacă există artă pentru că există „celălalt”, atunci putem repeta, până la acceptare, axioma lui Florenski: „Există acolo icoana Sfintei Treimi a lui Andrei Rublivov: de aceea Dumnezeu există” (Florenski, 2000, p. 68).

Mutarea la diverse niveluri, care are loc odată cu uitarea problemei lui Dumnezeu, reprezintă un punct de cotitură nu doar în ceea ce privește modalitățile de expresie artistică, ci și modalitatea noastră de a ne raporta la artă, muzică, literatură, modul în care percepem estetic și chiar trăim aceste forme artistice create. Fără conștiință problematicii existenței lui Dumnezeu, fără a fi conștienți de această obsedantă și sfâșietoare în felul ei întrebare leibneziană „De ce există ceva, mai degrabă decât nimic?”, nu poate exista nici act cu adevărat creator, nici perceptie și înțelegere creatoare, pentru că ambele se raportează la acest numitor comun. Yeats spune undeva că „nici un om nu poate crea cum au făcut-o Shakespeare, Homer, Sofocle, dacă nu crede cu tot sângele și nervii săi că sufletul omului este nemuritor” (Steiner, 2010). Într-o logică asemănătoare, cred că nici un om nu poate cu adevărat înțelege și să opere de artă ale lui Shakespeare, Homer, Sofocle, dacă nu crede cu tot sângele și nervii săi că spiritul omului este nemuritor. Nu pot să ai acces la operele lui Tarkovski, nu pot să îți dobândești particica de nemurire și implicit de fericire dacă nu ajungi să crezi, să speri sau măcar să îți pui problema că spiritul omului este nemuritor. Este modalitatea ființei umane de a accepta și asuma existența „celuilalt”, de a-și transcende nimicnicia.

Câte s-ar schimba în lumea astă dacă



am putea, măcar pentru o clipă, să ajungem să îndeplinim îndemnul „Călăuzei”: să simțim liniștea!...

Destinul nostru ca ființe spirituale este strict legat de ideea de infinit, de nemurire, de problematica existenței lui Dumnezeu, a trăirii autentice (chiar și condensate în unicitatea experienței estetice), iar toate acestea în, în mod direct și imanent, chiar transcendental, de experiență sensului, adică de acea receptare și interiorizare a formei semnificative în noi. Numitorul comun al tuturor acestor experiențe a fost și continuă să fie tocmai această întreagă expresivitate estetică realizată de-a lungul timpului și perpetuată în sinaptele memoriei noastre, însă trăită și retrăită cu „tot sângele și nervii noștri”.

Lector asociat Mihai VACARIU,  
București

## 20. Interferențe

### Microbiomul – arma secretă a medicinii moderne

#### Introducere

Nu trăim singuri în univers; intr-un univers în care **totul depinde de totul**. Relațiile intra- și interspecifice pe care *Homo sapiens sapiens* le stabilește cu celelalte ființe din mediul său de viață ne fixează într-o rețea trofică uriașă, în care suntem parteneri firești, naturali, cu toate ființele care ne înconjoară, depinzând în existența noastră unii de alții.

Înainte de punerea la punct a microscopului optic nu bănuiam că trăim într-un ocean de microorganisme. Nu este vorba doar de a veni în contact cu ele, de a se așeza temporar pe pielea noastră, ci chiar de a pătrunde și în interiorul corpului, în unele cavități (digestive, respiratorii, genitourinare etc.), de a-și găsi și de a amenaja anumite habitate. Ființa noastră reprezintă mediu de viață pentru nesfârșite specii de microorganisme. Nuanțând acest aspect întrămîn domeniul ecologiei somatice (Gh. Mustăță, G.T. Mustăță, 2001).

Milioane de milioane de bacterii ne împresoră, cele mai multe dintre ele fără a ne fi potrivnice, fără a ne ataca; încearcă doar, și reușesc în mare măsură să stabilească cu noi relații de parteneriat, de coabitare. Își găsesc un loc de hrănire și de puire (înmulțire), dacă vrem să folosim o expresie dragă lui Emil Racoviță. Își caută un cămin, sau un microhabitat, deci un mediu de viață. Organismul nostru poate servi ca suport nutritiv și ca mediu de viață pentru multe specii de microorganisme heterotrofe.

Pielea, cu structura sa particulară, cu firele de păr, cu perii glandelor sudoripare și sebacee și cu secrețiile lor, cu cutele mai fine sau mai grosolane, oferă biotopuri care sunt preferate de zeci, sute și mii de specii de microorganisme. Cavitatea bucală, nările, vaginul, conductele auditive etc. sunt porți prin care microorganismele pătrund în organism formând ecosisteme somatice ideale și extrem de variate pentru ființele microscopice.

Toate microorganismele care folosesc organismul nostru ca mediu de viață, atât la exterior, cât și la interior, formează așa-numitul **microbiom**. Termenul a fost propus de laureatul Premiului Nobel Joshua Lederberg, în 1958, pentru a putea cuprinde într-un tot unitar microorganismele care ne populează organismul, stabilind relații de mutualism simiotic. Astfel, putem considera că organismul nostru este edificat nu numai de celulele proprii, ci și de cele ale microbiomului și că funcționează ca un tot unitar, asemenea unui superorganism, pe care îl numim **holobiont**.

Specialiștii consideră că celulele microbiomului depășesc de 10 ori celulele proprii organismului.

Tinând cont de faptul că în uter embrionul uman (fătul) este protejat de placenta, față de invazia microorganismelor, am putea considera că organismul este pe deplin edificat și nu are nevoie de un supliment celular, de microbiom. Însă, odată cu nașterea, deci cu pătrunderea în mediul natural, copilul este invadat de microorganisme, care îl cucerește în totalitate. Am putea evita această împresurare? Cu eforturi considerabile am putea să menținem nou-născutul în stare de **germ-free**, evitând

contactul cu microorganismele, realizând aşa-numita stare de gnotobioză (lipsă de germen). Deși ar fi foarte greu, dar nu imposibil, am constată că nou-născutul nu se dezvoltă normal și nu poate supraviețui în stare de germ-free (G. Zarnea, 1994). Oasele nu se calcifică și nu se dezvoltă normal, ficitul, splina, stomacul și alte organe nu se dezvoltă și nu funcționează normal, supraviețuirea nefiind posibilă. Însă, dacă însământăm nou-născutul cu bacterii autohtone (proprietăți) dezvoltarea reîntră în normal. De ce? Cum este posibil? Nu putem găsi decât o explicație evolutivă. Viețuind într-un mediu stăpânit de microorganisme, animalele și strămoșii omului au venit în contact cu acestea și au stabilit relații de mutualism simbiotic. În aceste relații microorganismele au preluat unele funcții ale organismului, sau au completat unele dintre acestea. În felul acesta organismul a devenit dependent de partenerii săi. Dependența este atât de mare, încât în lipsa microbiomului organismul nu și mai poate desfășura existența. Acesta este rezultatul unei evoluții paralele (coevoluție).

Un exemplu poate fi cu adevărat edificator. Termitele sunt animale prin excelență xilofage; cele mai mari devoratoare ale lemnului și totuși, paradoxal, ele nu pot digera celuloza, deci nu pot valorifica lemnul ca hrana. Lemnul devine hrana pentru ele numai în prezența microorganismelor celulozolitice, care degradează celuloza până la glucoză, oferind astfel gazdei hrana necesară. Dacă distrugem microbiomul termitelor, prin excelență celulozolitic, folosind antibiotice, atunci ele nu mai sunt capabile să se hrănească. Tot astfel copilul uman devine dependent în existența sa de microbiomul propriu, pe care îl acumulează după naștere. Dependența este rezultatul unui proces de coevoluție.

Microbiomul colonizează organismul

încă din primele zile de la naștere. Structura microbiomului diferă în primele luni după naștere la copiii născuți normal, față de cei născuți prin cezariană. Fiind vorba de microorganisme simbionte, acestea sunt foarte interesante de menținerea stării de sănătate a gazdei, care reprezintă mediul lor de viață.

### Particularitățile structurale ale microbiomului

Microbiomul este format din multiple ecosisteme somatice, mai mult sau mai puțin asemănătoare. Cele mai simple ecosisteme somatice microbiene sunt aşa-numitele bioskene, care sunt caracteristice fiecărui tip de habitat. Termenul de bioskenă a fost introdus în ecologie de Andrei Popovici Bâznoșanu, pentru a defini cel mai mic ecosistem posibil (Mustăță Gh., G.T. Mustăță, 2001). În cavitatea bucală putem oferi ca model de bioskenă placa dentară.

Placa dentară servește ca suport nutritiv și mediu de viață pentru multe specii de bacterii. Pe placa dentară se fixează o peliculă fină de mucină din secreția glandelor salivare. Pe stratul de mucină se fixează atât bacterii cât și viruși bacteriofagi. Pelicula de mucus servește ca substrat nutritiv pentru bacterii. După cum demonstrează Jeremy Barr (2013), microbiolog la Universitatea de Stat din San Diego, mucusul atrage atât bacteriile cât și virușii bacteriofagi. Bacteriofagii au molecule similare anticorpilor (antibodylike) care permit atașarea lor de moleculele de zaharuri din mucus. S-a constatat că în mucusul de pe placa dentară raportul numeric dintre bacteriofagi și bacterii este de 5/1, în timp ce pe mucusul de pe gingii este de 40/1.

Bacteriile comensale ocupă placa dentară și astfel se opun fixării unor bacterii

patogene, periculoase pentru gazdă. Când stratul de mucină este subțire se fixează bacterii aerobe, iar atunci când acesta devine grosier are loc o stratificare: la suprafață se găsesc bacterii aerobe (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus cricetus*), iar în profunzime bacterii anaerobe: *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides gingivalis*, *Actinomyces naeslundii*.

Desigur că se recomandă spălarea dinților și eliminarea bacteriilor fixate pe plăcile dentare, mai ales a celor anaerobe, care produc și un miros neplăcut. Însă, eliminarea tuturor bacteriilor și sterilizarea cavității bucale este de-a dreptul periculoasă, deoarece în lipsa bacteriilor comensale se fixează cele patogene, care pun în pericol sănătatea gazdei.

Totalitatea bioskenelor de pe plăcile dentare formează o merocenoază, iar totalitatea bioskenelor de pe plăcile dentare, limbă și mucoasa bucală formează ecosistemul somatic cavitatea bucală (Mustăță Gh. Mustăță, G.T., 2001, Bogdan Stugren, 1975).

Stomacul reprezintă, de asemenea, un mediu de viață pentru microbiote, cu condiții total diferite față de cavitatea bucală; concentrația mare de HCl, care asigură un pH de 2 sau 2,5, ceea ce înseamnă o aciditate foarte puternică, ce are acțiune inhibitoare față de microorganisme, nepermittând o dezvoltare exponențială a acestora. Cu toate acestea, pe mucoasa gastrică, pe pelicula de mucină, se formează bioskene caracteristice, care au rol atât în protecția stomacului împotriva agentilor patogeni, cât și în procesul de digerare a unor alimente. Totalitatea bioskenelor gastrice formează un vast ecosistem somatic gastric, al căruia microbiom este indispensabil organismului.

Microbiomul intestinului subțire reprezintă un mediu de viață total diferit față de cel gastric, datorită unui pH alcalin și

a prezenței acizilor și sărurilor biliare care au efecte inhibitoare asupra microorganismelor. Bioskenele intestinale sunt caracteristice și au, de asemenea, rol de protecție a mucoasei intestinale și în digestia unor alimente (Mustăță Gh. G.T. Mustăță, 2001).

Microbiomul colono-rectal al (intestinului gros) este esențial pentru sănătatea organismului. Bioskenele au structuri variate, în funcție de segmentele în care se instalează microorganismele, unde se poate fixa o floră microbiană de fermentație (colonul ascendent și prima jumătate a colonului transvers), cea de putrefacție (a doua jumătate a colonului transvers și colonul descendente) și rectum, ca zonă de acumulare a fecalelor. Microbiomul colonului este foarte important pentru protecția organismului în sinteza unor vitamine (B1, B5, B2, B12 și acid folic) și în digestia glucidelor, lipidelor și proteinelor complexe.

Este interesant de urmărit succesiunea colonizării tractusului digestiv de către microorganisme atât în primele zile de viață ale nou-născutului, cât și în timpul primului an de viață.

Cercetările au dezvăluit faptul că bifidobacteriile produc o cavitate mai redusă de acid lactic și mai mare de acid acetic și se găsesc în număr mai mare la copii; protejează tractusul digestiv față de colonizarea agentilor patogeni prin efectul de barieră.

Numărul total de germenii intestinali variază între  $10^{13}$  și  $10^{14}$ .

Specialiștii elvețieni și cei de la Stanford School of Medicine sunt de părere că inamicul numărul unu implicat în ulcerul duodenal, *Helicobacter pylori* protejează organismul împotriva astmului, rinitiei și a alergiilor cutanate. *Helicobacter pylori* are un rol important în activarea hormonului ghrelină. Eliminarea lui *H.pylori* favorizează

obezitatea, diabetul de tip 2 și unele boli metabolice.

### Edificarea tubului digestiv în funcție de microbiom

Deși pare greu de înțeles, microbiomul participă la edificarea organismului gazdei. Ne-am convins că în lipsa microbiotei celulozolitice termitele nu pot supraviețui, deoarece nu au posibilitatea să se hrănească. Tubul lor digestiv este astfel structurat încât să poată adăposti și asigura condiții de viață prielnice organismelor simionte. Dar termitele nu reprezintă un caz izolat; toate organismele xilofage trăiesc în simbioză cu microorganisme (bacterii, ciuperci, protozoare) care le facilitează hrănirea. Chiar la vertebrate, la mamifere, tubul digestiv este structurat în funcție de structura și funcționalitatea microbiomului implicat în digestie. La carnivore stomachul este simplu structurat deoarece microbiota cu funcție digestivă participă mai puțin la actul digestiei. La animalele omnivore și la om stomachul este, de asemenea simplu structurat (și totuși mai mare decât la cele carnivore) deoarece, deși hrana este mai complexă și mai variată funcția microbiotei nu este esențială. La mamiferele ierbivore situația se complică, deoarece microbiota cu funcție digestivă are importanță primordială.

La mamiferele ierbivore rumegătoare structura stomachului este deosebit de complicată: prezența a 4 compartimente pentru a oferi microbiotei digestive spațiul și condițiile necesare pentru digestia vegetalelor. La mamiferele ierbivore rumegătoare funcția de digestie a vegetalelor este preluată de cecum. În cecum este adăpostită microbiota în funcție digestivă. După același model este structurat tractusul digestiv și la mamiferele rozătoare; cecumul

este foarte dezvoltat. Pentru a asigura o densitate corespunzătoare și eficientă a florei microbiene cu funcție digestivă unor rozătoare le este propriu fenomenul de **cecotrofie** (sunt înghițite unele excremente pentru a face o reînsămânțare a cecumului cu microorganismele necesare).

Toate aceste aspecte ne demonstrează rolul microbiomului în edificarea, funcționarea și existența organismelor și semnificația lui în procesul de evoluție.

### Structura microbiomului

Microbiomul are structuri diferite, variabile în timp, de la o populație umană la alta și de la un individ la altul. Este format din germeni care aparțin la grupe diferite: bacterii 92-93%; virusi 5,8%; arhea 0,8%; eucariote 0,5%.

Cercetătorii care au lucrat în cadrul Proiectului MetaHIT au ajuns la concluzia că oamenii au 3 tipuri de populații microbiene (enterotipuri) (Manimozhiyan Arumugam et al. 2011).

#### Bacteroides

- eficient în descompunerea carbohidraților;
- rol în sinteza vitaminelor B2, B12, C și K;
- este asociat cu diete bogate în grăsimi și proteine;
- întâlnit la persoanele obeze.

Olef Pedersen (2010) de la Centrul de Diabet Steno din Gentofte, Danemarca, a descoperit că 90% din persoanele care au diabet aparțin enterotipului Bacteroides.

#### Prevotella

- bacteriile din acest enterotip descompun mucusul;
- rol în sinteza vitaminei B1 și a acidului folic;

- enterotip asociat cu diete bogate în carbohidrați.
- Ruminococcus
- acest enterotip favorizează descompunerea glucidelor complexe.

Descoperirea enterotipurilor ar putea conduce la revoluționarea medicinii moderne; acestea se asemănă cu grupele sanguine. Posibilitatea de a schimba enterotipul unei persoane oferă avantaje nebănuite în terapeutică, conducând la o medicină personalizată. Prin bacterioterapie se poate obține un microbiom favorabil organismului.

Microbiomul personalizează pacienții și poate fi asemenea amprentelor digitale; fiecare individ este constructorul microbiomului său. După cum remarcă Dusko Ehrlich (2000), coordonator al Proiectului MetaHIT, în timp ce genomul uman poate差别 în proporție de 0,1% de la un om la altul, metagenomul (cel format din genomul propriu și genomul microbiomului) poate差别 până la 50%.

Cunoașterea structurii microbiomului va deveni esențială în medicina modernă. Se pot face însămbărți de bacterii prin care să se asigure sănătatea organismului. Pe bună dreptate afirmă microbiologul Julian Davies (2010) de la Universitatea British Columbia: „efortul depus pentru o mai bună înțelegere a microbiomului reprezintă cel mai important proiect științific al tuturor timpurilor.”

### Rolul microbiomului în organism

Microbiomul poate avea acțiuni benefice sau neplăcute asupra organismului gazdă. Între cele neplăcute putem menționa: alergii, eczeme, astm, diabet.

Microbiota comensală poate deveni uneori patogenă, cauzând infecții:

- când contaminează alte teritorii decât

cele specifice: microbiota fecală devine patogenă când pătrunde în cavitatea abdominală, în tractusul urinar sau în vagin;

- când organismul este imunodeprimat (candidoza orală, pacienți HIV etc.);
- când microbiota cutanată ajunge în liniile venoase.

Acțiunile benefice sunt date de faptul că cele mai multe specii ale microbiomului stabilind relații de mutualism simbiotic cu corpul nostru se comportă asemenea organismelor probiotice (Diaconu C., 2013). Acestea sunt interesante de sănătatea gazdei deoarece aceasta reprezintă mediul lor de viață.

Organismele probiotice prezintă anumite proprietăți generale, fără de care nu pot realiza relații de mutualism simbiotic. Gibson et al. (2006, 2008) prezintă unele dintre caracteristicile organismelor probiotice:

Se consideră drept **floră intestinală sănătoasă** (termen depășit, înlocuit cu cel de **microbiotă sau microbiom**) sau **normobioză** (**eubioză**), cea formată din organisme probiotice.

**Flora intestinală afectată (disbioză)** este microbiota stresată, care conține germeni mai mult sau mai puțin probiotici. Microorganismele care colonizează organismele stabilind relații de mutualism simbiotic pot fi considerate ca microorganisme proprii (**autohtone**), care alcătuiesc așa-numita normobioză sau eubioză, spre deosebire de cele patogene care reușesc să stabilească legături cu corpul nostru și care sunt străine (**allohtone**).

Organismul este colonizat de sute sau mii de specii de microorganisme; raporturile dintre ele sunt deosebit de variate. Unele dintre ele pot fi considerate ca făcând parte din normobioză (**eubioză**).

În cele ce urmează prezentăm unele

bioskene caracteristice normobiozei din diferite ecosisteme somatice.

Pe suprafața tegumentului se instalează o microbiotă autohtonă care stabilește relații de mutualism simbiotic cu pielea, protejând organismul împotriva unor agenți patogeni virulenți: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Candida*, *Malassezia*, *Acinetobacterium*.

Căile nazale și faringele reprezintă porți de intrare a microorganismelor în tractul digestiv și în plămâni. Mucusul format de aceste cavități devine mediu de viață pentru multiple specii de microorganisme: *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Brancatarrhalis*, *Neisseria*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Candida*.

Vaginul reprezintă o poartă de intrare pentru microorganisme în căile de reproducere. Mucoasa acestora este prezentată de o normobioză caracteristică: *Trichomonas vaginalis*, *Candida*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*.

#### Caracteristicile organismelor probiotice

Proprietăți generale	Metabolismul energetic	Metabolismul secundar
nepatogene	glucolitic	sinteza de vitamine
netoxice	formare de acizi organici	sinteza de substanțe antimicrobiene
neasociate cu boli	formare de acid lactic intermediar	imunomodulatoare
adesea mai scăzute în disbioză	lipșa formării aminei	lipșa formării substanțelor toxice
mai ridicate la copiii hrăniți, la săn	lipșa formării $H_2S$	
potențial inflamator scăzut	lipșa formării nitriților	
	reducerea pH-ului	

Rolul microbiomului în desfășurarea unor procese biologice

Microbiomul joacă un rol important în unele procese biologice:

- microbiomul intestinal este un motor al sepsisului;
- asigură peste 10% din energia necesară organismului;
- sinteza de vitamine:  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_{12}$ , K, acid folic;
- pavăză în față invadatorilor patogeni;
- rol de priming pentru celulele imunoprotecționale sistemic;
- sinteza de substanțe antimicrobiene;
- stimulează imunitatea naturală a organismului;
- participă la digestia hidrocarbonaților, lipidelor și proteinelor;
- induce producerea de mucus și de compuși antimicrobieni;
- efecte anticancerioase (Zilber-Rosenberg et al. 2008, Manimozhiyan A. et al. 2011).

Microbiomul poate juca un rol important în unele procese biologice și chiar în evoluție. Carrie A. (2012) consideră că circa 65% din testosteronul circulant

în androstenoli volatili (feromoni). De aici putem deduce că fertilizarea, fecunditatea și alegerea partenerului sunt influențate de microbi. Cu alte cuvinte, am putea considera că reproducerea la plante și la animale ar putea depinde de setul particular de microbi deținut de fiecare individ.

Diana Dodd (1989) lucrând pe *Drosophila* a schimbat regimul fructelor (substratul nutritiv al larvelor); după două generații s-au modificat și opțiunile de imperechere. Schimbarea a fost determinată de modificările din structura microbiomului larvelor. Acest experiment a fost verificat de Gil Sharon (2010). El a folosit rimfapicina (un antibiotic) care a omorât bacteriile din structura microbiomului larvelor și a constatat că opțiunea pentru reproducere a revenit la normal.

O schimbare a dietei produce modificarea microbiotei intestinale, iar aceasta poate devia opțiunea în reproducere. O nouă opțiune în reproducere înseamnă izolare reproductivă, iar aceasta conduce la apariția de noi specii. O astfel de speciație este cunoscută la specia *Lecanium robiniarum*, însă niciodată nu a fost astfel interpretată această ca de speciație. Când a fost introdusă în Europa specia *Robinia pseudoacacia* (salcâmul) specia de păduche țestos *Lecanium corni*, care atacă toate esențele lemnătoare, a trecut și pe salcâm. Salcâmul având calități nutritive cu totul deosebite a provocat o modificare în microbiomul lui *Lecanium corni*, ceea ce a determinat o schimbare în opțiunea de reproducere, conducând astfel la apariția speciei *Lecanium robiniarum*. Prin schimbarea dietei s-a produs o modificare structurală a microbiomului, reflectată într-o variație majoră a hologenomului, care se transmite și la generațiile următoare.

Este cunoscut faptul că microbiomul are un rol important în producerea

substanțelor aromatic ale corpului nostru, care dau un miros caracteristic, particular fiecărei persoane. Câinii fiind animale macrosmatice diferențiază cu ușurință oamenii după miros.

După Kevin Theis et al. (2010) nu este exclus ca apariția celor două specii de haine (pătată și dungată - *Hyaena crocuta* și *Hyaena brunnea*) să fi fost produsul microbiomului modificat, care controlează secreția pungilor odorifice ale acestora. Prin modificarea microbiomului secreția pungilor odorifice s-a diferențiat atât de mult încât s-a produs o izolare reproductivă în funcție de miros.

#### Rolul microbiomului în adaptare

Microbiomul este format din mii și mii de specii de microorganisme. Numărul lor este extrem de variabil, astfel încât fiecare individ are microbiomul său particular. Totuși, în familie, între rudele mai apropiate și în colectivitățile umane care duc o viață socială organizată, microbiomurile indivizilor au multe elemente comune. Fiecare individ împreună cu microbiomul său reprezintă un tot unitar, un holobiont.

Microbiomul devine o parte constitutivă a organismului nostru; el reprezintă puntea de legătură cu mediul. Mediul provoacă mari schimbări în structura microbiomului; sunt introduse specii noi, altele sunt eliminate, iar raportul numeric dintre specii se găsește într-o continuă dinamică. Prin intermediul microbiomului realizăm asimilarea mediului extern în mediul intern.

Când un vegetarian pătrunde într-o familie de carnivori (cu alt regim alimentar) va începe treptat să-și schimbe nu numai dieta, ci și structura microbiomului. După cum consideră Brucker și Bordenstern (2013) dobândirea unumitor microbi poate spori

abilitatea de a consuma un nou tip de hrană sau de a supraviețui într-un mediu foarte diferit.

Organismul uman are un echipament enzimatic care îi permite digerarea unor alimente. Unele substanțe conținute în alimente nu pot fi descompuse în produși mai simpli și sunt sortite eliminării prin excremente. Altele sunt eliminate prin funcția antitoxică a ficatului, atunci când sunt nocive. Unele bacterii care populează tractusul digestiv pot să scindeze unele dintre substanțele scăpate de sub controlul enzimatic al gazdei. Microorganismele sunt capabile să realizeze o reciclare a acestor substanțe în funcție de echipamentul enzimatic pe care îl conțin. Implicându-se în procesul de digestie microbiomul poate avea unele funcții importante. Este cazul termitelor și a tuturor speciilor xilofage care nu pot digera lemnul, dar pot să-l consume grație microorganismelor simbioante. Microbiomul devine astfel o parte activă esențială a unor organisme. Acest aspect este atât de important încât a căpătat valențe funcționale nebănuite. Microbii care trăiesc pe noi și în interiorul nostru ne pot influența nu numai starea de sănătate, dar și cea de fericire, după cum consideră Richard Jefferson R.A. (1987).

Pe bună dreptate consideră Bordenstern și Brucker (2013) că dobândirea unor microbi poate oferi oamenilor posibilitatea unei perfecte adaptări la mediu. Se știe că cea mai bună mâncare sau cea mai bine primită de organism este cea de la mama de acasă. Este hrana în jurul căreia s-a creat microbiomul nostru digestiv. Noi conviețuim împreună cu microbii noștri din familie (cu bacteriile noastre). Nu putem afirma că mâncărurile mai exotice (fructe, legume, diverse produse animale) nu sunt bune și nu sunt benefice și pentru organismul nostru,

putem să afirmăm însă că cele din orizontul local, cele cu care ne-am familiarizat, sunt cele mai bune, deoarece sunt conforme cu microbiomul nostru.

Pentru a ne putea schimba dieta, sau pentru a putea asimila mai ușor unele alimente exotice (străine) trebuie mai întâi să-ți modifici componența microbiomului intestinal. Aceasta cere timp și multă insistență.

O astfel de orientare trebuie să ne schimbe modul de a gândi și acționa. Microbiota din tubul digestiv influențează pofta de mâncare, preferința pentru anumite mâncăruri și starea de placere sau de anxietate. Mai mult decât atât, sănătatea noastră depinde de microbiota intestinului gros.

### Virusurile o componentă a microbiomului

Virusurile reprezintă o parte componentă a microbiomului care nu poate fi neglijată; asta cu atât mai mult cu cât ele sunt cele mai numeroase între microorganisme. Ca și bacteriile nu toți virusii sunt dăunători.

Jeremy Bar (2013) a demonstrat că virusii bacteriofagi sunt folositori deoarece distrug unele bacterii patogene.

Virusurile sunt entități biologice care nu au capacitatea de autoreproducere, în schimb au toate mecanismele bine puse la punct pentru a obliga gazda să le realizeze multiplicarea. Înserându-și materialul genetic în interiorul gazdei și folosind programele biologice ale acesteia, reușesc să finalizeze funcția de reproducere. Virusii bacteriofagi pătrund în bacterii și le impun în mod direct multiplicarea lor realizând aşa-numitul ciclu litic, în urma căruia bacteriile mor. De cele mai multe ori bacteriofagii se comportă asemenea unor simionți.

Pătrund în gazdă, își inserează propriul genom, care este integrat în cromozomul gazdei și funcționează împreună cu acesta. Când cromozomul bacteriei se replica, dând naștere la bacterii fiice, este replicat și materialul genetic viral, fiind astfel răspândit în mai multe bacterii; este vorba de ciclul lizogenic. În final genomul viral se desprinde și impune gazdei multiplicarea sa, soldată cu moartea acesteia. În timpul desprinderii genomul viral poate lua și unele gene ale gazdei, pe care le poate transfera altor bacterii, din alte specii. Ingineria genetică folosește bacteriofagi pentru izolarea și transferul unor gene și pentru a crea bacterii modificate genetic prin introducerea de noi gene.

Geneticienii au descoperit în ADN-ul viral gene implicate în sinteza unor proteine. Desigur că acestea au fost luate de la unele bacterii și transferate la altele. Aceasta înseamnă că virusurile pot fi implicate în unele procese metabolice.

Să reținem faptul că bacteriofagii trăiesc în simbioză cu bacteriile. Nu este exclus ca înaintea apariției eucariotelor să fi funcționat celulele simbiotice bacterii-bacteriofagi. Evoluția bacteriilor, și nu numai, ar fi putut fi influențată de intervenția virusurilor.

Cercetările genetice au descoperit că unele virusuri pot fi implicate în determinarea sexului său la specia umană. Astfel, virusul hepatitei sau „antigena Australia” are o structură aproape identică cu spermatozoidul Y. Dacă acest antigen este inoculat la un bărbat, atunci anticorpi formați de organism distrug atât „antigenul Australia” cât și spermatozoizii Y, rămânând funcționali numai spermatozoizii X; în urma fecundației se vor forma fetițe. Dacă „antigenul Australia” este inoculat la femei, atunci anticorpii formați vor elimina

atât antigenul respectiv cât și spermatozoizii Y. Îi în această situație fetușii vor fi fetițe.

O noutate în domeniul medicinii moderne – virusurile pot fi folosite ca armă secretă împotriva cancerului. Viroterapia oncolitică începe să prindă contur. Un crescător de păsări din Ungaria suferea de cancer colono-rectal. Izbucnind în ferma sa o epidemie de pneumoencefalită virală (boala Newcastle) la păsări a fost afectat și el. Simptomele acestei boli sunt destul de moderate (conjunctivită, guturai puternic), însă persoana respectivă a fost vindecată de cancer.

În Uganda, un copil de 8 ani avea un cancer al sistemului limfatic (limfom Burwitt). În timpul bolii copilul s-a îmbolnăvit și de pojar. Spre surpriza medicilor pojarul l-a vindecat de cancer.

Cercetătorii din Pennsylvania, State University, SUA, au descoperit un virus capabil să distingă celulele tumorale mamare.

Virologul Darren Shafren (2005), de la Universitatea din Newcastle a lucrat împreună cu colectivul său cu un cocsackievirus, care produce unele infecții la om (febră, erupții cutanate, inflamația căilor respiratorii). Acest virus este atras de celulele tumorale, pe care le distrug. Coxsackievirusurile pot fi folosite cu succes în distrugerea metastazelor incipiente cancerioase (Darren Shafren et al., 2005).

Bacteriofagii au o mare specificitate; pot infecta anumite tulpi bacteriene, ceea ce îi face prețioși în lupta împotriva bacteriilor patogene.

Ceea ce este important este că fagii pot prelua sistemul imunitar de tip CRISPR/Cas de la bacterii și îl pot folosi împotriva lor.

Bacteriofagii sunt mai puternici și mai eficienți decât antibioticele deoarece au acțiune selectivă și nu provoacă efecte

secundare (Davies Julien, 2012).

Fagio-terapia este eficiență în 3 categorii de boli:

Infecții acute și cronice, acnee, autism, colite, bronșite, gingivite, laringite, vagite etc.;

Infecții în care circulația sanguină este slabă: osteomielite, ulcer tropic, picioare diabetice;

Infecții rezistente la antibiotice: stafilococi, enterococi, candida, ciuperci, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa etc.

### Rolul microbiomului în selecție și evoluție

Un individ reprezintă un întreg numai împreună cu microbiomul său. După Richard Jefferson (1994) microbiomul reprezintă unitatea de performanță care capătă valoare selectivă.

Prin unitate de performanță trebuie să înțelegem miile de genomuri individuale ale microbiomului, care realizează o amprentă selectivă a individului gazdă.

Pe bună dreptate Eugene Rosenberg et al. 2008, 2011 consideră că separarea microbiomului de gazdă nu poate fi realizată; este ceva artificial care afectează gazda. Într-adevăr, organismul+microbiomul formează un tot unitar, un holobiont, iar din punct de vedere genetic un hologenom.

Holobiontul pare a fi un superorganism; poate că termenul de superorganism este prea mult, prea pretențios, totuși, individual nu trăiește singur, ci împreună cu microbiomul său.

Jefferson vrea să ne convingă de faptul că microbiomul nu reprezintă doar simbionți, ci mai mult decât atât, deoarece face parte din noi și lucrează pentru noi. Ca argument în susținerea acestui concept este faptul că organismele gnotobionte (germ-free) nu pot

supraviețui în lipsa microbiomului. Este suficient să se facă însămânțari cu bacterii autohtone și organismul reintră în normal.

Richard Jefferson (1980) lansează teoria hologenetică a evoluției conform căreia organismele au evoluat împreună cu microbiomul lor. Microbiomul se moștenește de la o generație la alta. Speciile strâns înrudite pot avea microbiomuri înrudite. Deși trebuie să privim cu rezervă această teorie, trebuie să acceptăm că modificările produse în microbiom (raportul dintre specii, pierdere sau câștigarea de specii) permit holobiontului să se adapteze mai rapid la circumstanțele schimbătoare ale mediului și chiar să dobândească abilități noi.

Datele experimentale demonstrează că modificările survenite în structura microbiomului provoacă schimbări în comportamentul sexual, schimbări care se transmit și la generațiile următoare și pot determina izolări reproductive favorabile speciației.

Pare a fi vorba de o moștenire a caracterelor dobândite. Este vorba de un mecanism de tip lamarckian, care nu este admis de genetica modernă. Schimbările apărute nu afectează genomul gazdei, în schimb sunt determinate de modificările apărute în genomul global al microbiomului. Desigur că, modificând esențial structura microbiomului se produc modificări majore ale hologenomului, care au drept efect apariția unui nou tip de comportament sexual.

Omul poate interveni în manipularea microbiomului prin eliminarea de specii ca urmare a folosirii unor antibiotice, sau prin introducerea de noi specii prin însămânțare de spori microbieni. Moștenirea caracterelor dobândite nu este un efect lamarckian, ci o modificare a structurii hologenomului, ceea ce înseamnă un suport genetic.

David Sloan (2000) de la Universitatea Birghamton din New York, care studiază selecția de grup, nu acceptă conceptul de superorganism dotat cu hologenom, dar acceptă că speciația ar putea fi produsul secundar al manipulării realizate de un microb asupra gazdei pentru propriul său beneficiu, nu pentru o evoluție comună a microbilor. Desigur că microbii unui microbiom intră în relație unii cu alții, se influențează reciproc, dar nu depind în existența lor unii de alții în aşa măsură încât să nu poată supraviețui în alte medii și în alte combinații.

Dacă microbiomul nu conduce la apariția de noi specii, poate să determine apariția de noi variații selective.

Jucând rol în prelucrarea feromonilor sexuali microbiomul este foarte important în fertilitatea, fecunditatea și alegerea partenerului, intervenind astfel în procesul de selecție sexuală. Nurii unei codane depind foarte mult de feromonii vagali pe care îi sintetizează și îi emană în eter, iar aceștia sunt, în mare măsură, rodul microbiomului individual.

Succesul în reproducere depinde și de unitatea de performanță a fiecărui individ, care devine o unitate de selecție în sensul darwinian al conceptului.

Cercetări recente au stabilit niște legături de tip cauză-efect între sistemul imunitar și bolile psihice. John Bienenstock (1992, 2002) de la Universitatea McMaster Canada, consideră că sistemul imunitar și infecțiile care îl stimulează pot influența atât starea de spirit cât și memoria și abilitatea de a învăța.

Reacția imunitară creată de *Mycobacterium vaccae* determină caneuronii din cortexul frontal să elibereze o cantitate mai mare de serotonină, ceea ce provoacă o stare de bine. Microbiomul are legătură și

cu secreția de cortizol, ceea ce înseamnă că poate interveni în starea de stress.

Prin folosirea de antibiotice microbiomul gastrointestinal este grav afectat, ceea ce se reflectă în sens negativ în starea de sănătate a organismului. De asemenea se consideră că multe dintre bolile moderne sunt determinate de starea de stress a microbiomului: autism, afecțiuni cardiace, alergii, eczeme, astm, obezitate și diabet de tip 2. Creșterea dramatică a bolilor alergice în societățile industriale se corelează perfect cu dispariția rapidă a microorganismelor care populează corpul uman. Antibioticele și detergenții au efectul pesticidelor folosite în agricultură: determină mari dezechilibre în ecosistemele somatice. Dacă se va acționa în același mod vom fi nevoiți să stabilim harta roșie a microorganismelor care dispar din microbiomul nostru.

Medicina modernă se va axa pe folosirea microorganismelor în vederea păstrării sănătății omului și a animalelor. Microbiomul va deveni o armă secretă a medicinii moderne.

### Concluzii

Biosfera formează un tot unitar în care totul depindea de totul. Si noi depindem în existența noastră de toate ființele care ne înconjoară. Trăim într-un ocean de microorganisme și intrăm în relație cu acestea. Organismele microscopice ne împresoară: virusuri, bacterii, protozoare, alge, fungi etc. se fixează pe corpul nostru sau pătrund în interiorul ființei noastre folosindu-ne ca mediu de viață. Noi trăim într-un mediu, dar suntem, în același timp mediu de viață pentru alte ființe. Microorganismele care se fixează pe corpul nostru sau pătrund în cavitățile sale formează aşa-numitul microbiom. Numărul

de celule care formează microbiomul pare a fi de zeci de ori mai mare decât numărul celulelor proprii; iar genomul microbiomului de circa 100 de ori mai mare decât al omului. Cele două genomuri se asociază și formează așa-numitul hologenom, care are importanță în existența și evoluția speciei umane. Unele dintre microorganisme pot fi dăunătoare (patogene), cele mai multe însă sunt inofensive sau stabilesc cu gazda relații de mutualism simbiotic. Trăind în relații simbiotice cu organismul nostru acestea preiau unele dintre funcțiile metabolice îndeplinindu-le total sau completându-le. În această situație organismul devine dependent de microbiom în existența sa; atât de independent încât nu poate supraviețui în lipsa acestuia.

Relațiile de amensalism simbiotic dintre organismele noastre și microbiom s-au stabilit în procesul evoluției. Conform teoriei hologenetice a evoluției elaborată de Richard Jefferson (1980), însăși evoluția omului a fost influențată de microbiom. Microbiomul uman este împărțit în 3 tipuri (enterotipuri): *Bacteroides*, *Prunatella* și *Ruminococcus*. Descoperirea enterotipurilor poate conduce la revoluționarea medicinii moderne.

Microbiomul are funcții importante în desfășurarea unor procese biologice și în adaptarea organismului la mediu; apără organismul împotriva unor agenți patogeni, are funcții antimicrobiene și anticancerigene. Nu putem vorbi de microbiom fără să includem în el și virusurile. Unele virusuri (bacteriofagi) devin o armă importantă împotriva unor bacterii patogene. Bacteriofagii fiind simbionți ai bacteriilor au fost implicați în timp geologic atât în unele procese metabolice cât și în evoluție.

Succesul în reproducere și în viață al fiecărui individ este mult influențat de

microbiomul său, care reprezintă o unitate de selecție în sensul darwinian al conceptului.

Antibioticele, detergenții și „obsesia curăteniei” constituie cauza principală care determină afectarea microbiomului, provocând bolile alergice din societățile industriale.

O viață murdară reprezintă tratamentul pentru afectiunile moderne: obezitate, diabet, afectiuni cardiace, alergii etc.

Medicina modernă poate controla și manipula microbiomul și să-l folosească în vindecarea unor boli caracteristice societăților industrializate.

**Prof. Univ. Dr. Gheorghe MUSTĂȚĂ,  
Prof. Univ. Dr. Mariana MUSTĂȚĂ**

#### Bibliografie

1. Barr Jeremy, 2013, *Bacteriophage adhering mucus provide a non-host derived*, Ed. Richard Lenoki.
2. Bienenstock, John, 1992, *Cellular communication network. Implication for our understanding of gastrointestinal physiology*, Ann. Of the New York Academy of Sciences, 644:1-9.
3. Bienenstock, John, Bryan E. Willey, G. Scott Neight, Sullivan Waserman, Paul K. Keith, 2002, *Probiotics in the management and prevention of atopy*, Amer J of Psychology Cel Physiology 283 (6): C.1738-1744.
4. Brucker M. Robert, Bordenstein R. Seth, 2013, *The hologenomic basis of speciation: Gut bacteria caused hybrid lethality in the genus *Nasamia**, Science Posted on line.
5. Carrie, Arnold, 2012, *The hologenome: A new view of evolution*, New Scientist.
6. Davies, Julian, 2010, *Origins and Evolution of Antibiotic Resistance*, Microbial and Molecular Biol, Vol 74: 417-433.
7. Diaconu Camelia, 2013, *Beneficiile probioticelor*, Rev. Galenus. Nutriție.
8. Dodd, D.M.B., 1979, *Reproductive isolation as a consequence of adaptive divergence in *Drosophila pseudoobscura**, Evolution 46 (6): 1308-1311.
9. Dusko Ehrlich, 2000, *Metagenomics of the intestinal microbiota; potential applications*, Hepatology and Gastroenterology, Vol 34: 523-521.
10. Gibson R. Glenn, 2006, *Understanding prebiotics in infant and child nutrition*, The Joan of the Family Health care, 16(4): 119-122.
11. Gibson R. Glenn, 2008, *Prebiotics as gut microfauna management tools*, Journ. Clin. Gastroenterology, 42(21): 575-579.
12. Jefferson, A. Richard, 1987, *Assaying Chimeric genes in Plants*, Plant Molecular Biology Reporter, 5: 387-405.
13. Lederberg Joshua, 1964, *Experimental genetics human evolution*, The American Naturalist, vol. 100, Nr.915.
14. Manimozhiyan Arumugam, Jerssen Roaes, Eric Peltier, Denis de Pasiler, Takuya Yamada, David Mende, Gabriel Fernandes, Julien Tap, Thomas Bruls, Jean-Michel Botton, Thomas Bartalow, Natalia Borrel, 2011, *Enterotypes of the human gut microbiome*, Nature, vol 473, nr. 7346: 174-180.
15. Mustăță Gh., Mustăță T.G., 2001, *Ecologie somatică*, Edit. Junimea, Iași.
16. Pedersen, Oluf, 2010, *Mutation analysis to the preproghrelin gene with obesity and type 2 diabetes*, CLIN. BIOCHEN, Vol 38, nr.5: 421-424.
17. Rastal Bol, Gibson R. Glenn, 2006. *Development and Application*. Ed. John Wiley & Sons.
18. Rosenberg Eugene, Gil Sharon and Ilana-Zilber-Rosenberg, 2009, *Opinion: The hologenom theory of evolution contains Lamarckian aspects within a Darwinian framework*, Environmental Microbiology, 11(12): 2959-2962.
19. Rosenberg Eugene, Ilana-Zilber-Rosenberg, 2008, *From bacterial bleaching to the hologram theory of evolution*, Proceedings of the 11th Anual Coral Reef Symposium Session, 9:269-273.
20. Rosenberg Eugene, Ilana-Zilber-Rosenberg, 2011, *Symbiosis and Development, The Hologe name corrupt*, Birth Defects Research (Put C). 93: 55-56.
21. Savage, D.C., 1977, *Microbial ecology of the gastrointestinal tract*, Univ. Rev. Microbial 31:107-133.
22. Savage, D.C., 1986, *Gastrointestinal Microflora in mammalian nutrition*, Ann. Rev. Nutr., 6: 155-178.
23. Schmitz T.J. Vrader, Pall, Wiersinga, W.J., 2012, *Microbiomul intestinal și apărarea gazdei în timpul bolii critice*, Word.pers.com.
24. Scott, F. Gilbert, Emily McDonald, Nicole Boyle, Nicholas Buttino, Lin Gyi, Maru Mai, Neelakantan Prakash, Janus Robinson, 2010, *Simbioses as a source of selectable epigenetic variation, taking heat for the big guy*, Philosophical Transaction of the Royal Society, 365: 671-678.
25. Shafren Darren, Dionne Silvester, Sussane Johanson, Ian G. Campbell, Richard D. Barry, 2005, *Oncolysis of human ovarian cancers by echovirus types*, International of Cancer, 115 (2): 320-328.
26. Sharon Gil, 2010, *Bacteria can drive the evolution new species*, *Symbiotic organisms influence fruitfly mat choise*, FEMS Microbial Rev. 32: 723-735.
27. Sloan David, 2000, *Environmental Microbiology*, vol 2.
28. Stugren, Bogdan, 1975, *Ecologie generală*, Edit. Did. și ped., București.
29. Theis Kevin. R, Schmidt T.M, Holekamp K. E., 2010, *Evidence for bacterial mechanism for group specific odors among hyenas*, Scientific Reports 2:615-616.
30. Zarnea G., 1994, *Tratat de microbiologie generală*, vol.V, Edit. Academiei Române.
31. Zilber – Rosenberg. I., Rosenberg E., 2008, *Role of microorganisms in the evolution of animals microgenesis, In the evolutions of animals and plants: the hologenome theory of evolution*: FEMS Microbial. Rev 32(5): 723-735.

**Răsună bland spre seară**

**Răsună bland spre seară**

**Al clopotelor cânt**

**Ca de viață de vie, Iară de viață de vie**

**Hristos pe acest pământ.**

**Refren: Tânărul crai cu mult Alai  
de viață de vie din cer, hai LER lerui**

**la Betleem se naște**

**Tânărul crai Ceresc**

**Iosif cu Maica Sfântă**

**duios la El privesc**

**Refren: Tânărul crai cu mult Alai  
de viață de vie din cer, hai LER lerui**

**și ÎNGERII în Coruri**

**PreSlăvesc Domnul Sfânt**

**în cer e bucurie**

**și ritmul de pe pământ.**

**Refren: Tânărul crai cu mult Alai  
de viață de vie din cer, hai LER lerui**

**în sat Mare E zarvă**

**vezi Grupuri de copii**

**Cum cântă la ferestre**

**cu glasuri argintii.**

**Refren: Tânărul crai cu mult Alai  
de viață de vie din cer, hai LER lerui**

**La fiecare casă**

**Se-aud colindători**

**Cântarea lor frumoasă**

**Răsună Până-n zori**

**Refren: Tânărul crai cu mult Alai  
de viață de vie din cer, hai LER lerui.**